

Małgorzata Białecka, Paweł Niedźwiecki,
Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz, Bogna Wierusz-Wysocka

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Szpital Miejski im. Franciszka Raszei w Poznaniu

Tonsillektomia z powodu przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych poprawia wyrównanie metaboliczne u pacjentów z cukrzycą typu 1

Tonsillectomy due to chronic tonsillitis improves metabolic control in type 1 diabetic patients

STRESZCZENIE

Obecność przewlekłych ognisk zapalnych u chorych na cukrzycę wpływa niekorzystnie na przebieg schorzenia. Tonsillektomia z powodu przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych w krótkoterminowej obserwacji prowadzi do poprawy kontroli metabolicznej u osób z cukrzycą typu 1. Praca ma na celu ocenę odległych wyników kontroli metabolicznej oraz wykładniki procesu zapalnego u osób z typem 1 cukrzycy, po przebytym zabiegu tonsillektomii z powodu przewlekłego ropnego zapalenia migdałków podniebiennych. Analizie poddano 56 pacjentów w wieku $27,2 \pm 7,7$ roku, z czasem trwania cukrzycy $8,7 \pm 7,1$ roku, u których usunięcie migdałków podniebiennych miało miejsce przed co najmniej rokiem. W ocenie odległej stwierdzono istotnie niższe wartości HbA_{1c} po zabiegu niż przed nim: $8,58 \pm 1,69\%$ vs. $7,98 \pm 1,45\%$; $p = 0,025$. Ten korzystny wpływ tonsillektomii na parametry kontroli glikemii

uzasadnia zalecanie eliminacji ognisk zapalnych u osób z cukrzycą. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 208–212)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 1, przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych, tonsillektomia, kontrola metaboliczna

ABSTRACT

The presence of chronic inflammatory lesions in patients with diabetes has a negative effect on the course of the disease. Tonsillectomy due to chronic tonsillitis in the short-term observation leads to improved metabolic control in patients with type 1 diabetes. In this study it was decided to assess the long-term results of metabolic control and markers of inflammation in patients with type 1 diabetes who underwent tonsillectomy for chronic purulent tonsillitis. The study was performed in 56 patients, with mean age 27.2 ± 7.7 years and duration of diabetes: 8.7 ± 7.0 years, who had tonsillectomy before at least a year. Long-term results showed significantly lower HbA_{1c} after tonsillectomy than before: $8.58 \pm 1.69\%$ vs. $7.98 \pm 1.45\%$, $p = 0,025$. This beneficial effect of tonsillectomy on the parameters of glycemic control is justified to recommend the elimination of inflammatory foci in people with diabetes. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 208–212)

Key words: type 1 diabetes mellitus, chronic tonsillitis, tonsillectomy, metabolic control

Adres do korespondencji:

lek. Paweł Niedźwiecki

Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii UM,

Szpital im. Franciszka Raszei

ul. Mickiewicza 2, 60–834 Poznań

Tel./faks: +48 618 474 579

e-mail: niedzwiecki.pawel@gmail.com

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 6, 208–212

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 28.08.2013

Przyjęto do druku: 17.11.2013

Wstęp

Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), w corocznie aktualizowanych zaleceniach, jako cel leczenia u pacjentów z cukrzycą typu 1 wyznacza dobrą kontrolę metaboliczną. Charakteryzuje ją utrzymywanie w granicach normy stężenia glukozy we krwi oraz wartości hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}) poniżej 6,5% przy równoczesnym unikaniu hipoglikemii, uzyskaniu normotensji i normolipemii. Towarzystwo określa też powody, dla których osiągnięcie powyższych celów jest niezmiernie istotne, podkreślając, iż tylko taki sposób postępowania może zapobiec występowaniu ostrych i przewlekłych powikłań oraz umożliwić chorym prowadzenie normalnego, aktywnego życia rodzinnego, zawodowego i społecznego [1].

Na przebieg cukrzycy i rozwój jej powikłań, będących przyczyną obniżenia jakości życia pacjentów, kalectwa i przedwczesnych zgonów wpływa wiele czynników. Jednym z nich jest obecność przewlekłego procesu zapalnego. Aktywacja reakcji zapalnej i nasilenie stresu oksydacyjnego odgrywają istotną rolę w patogenezie angiopatii cukrzycowej. Przewlekła hiperglikemia, a w szczególności duże dobowe wahania glikemii, prowadzą do zaburzeń funkcji śródbłonna, aktywacji komórek odpowiedzi zapalnej, nasilonej produkcji reaktywnych form tlenu i osłabienia aktywności układów antyoksydacyjnych [2]. Obecność utajonego ogniska zapalnego pod postacią stanów zapalnych w jamie ustnej, przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych czy bezobjawowej infekcji układu moczowego utrudnia wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz zmniejsza wrażliwość tkanek obwodowych na działanie insuliny [3–6].

We wcześniejszych badaniach Wierusz-Wysocka i wsp. wykazali korzystny wpływ tonsillektomii na wyrównanie metaboliczne cukrzycy typu 1 w obserwacji trzytygodniowej i trzymiesięcznej [7, 8]. Brak jest jednak danych określających długoterminowe następstwa tonsillektomii w tej grupie chorych. Dlatego celem tej pracy była odległa ocena parametrów kontroli metabolicznej oraz wykładników procesu zapalnego u osób z typem 1 cukrzycy, po przebytych zabiegu tonsillektomii z powodu przewlekłego ropnego zapalenia migdałków podniebiennych.

Materiał i metody

Obserwacją retrospektywną objęto grupę 68 chorych na cukrzycę typu 1 hospitalizowanych w Klinice Chorób Wewnętrznych i Diabetologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2000–2013. Kryterium włączenia do badania stanowił zabieg tonsillektomii przeprowadzony przed minimum rokiem z powodu przewlekłego ropnego zapalenia migdałków podnie-

biennych. Wskazaniem do tonsillektomii była kwalifikacja laryngologiczna po badaniu i stwierdzeniu przewlekłego procesu zapalnego z retencją treści ropnej.

Z analizy wykluczono pacjentów z wykładnikami klinicznymi i laboratoryjnymi ostrego stanu zapalnego definiowanego jako stężenie w surowicy białka C-reaktywnego oznaczanego metodą wysoce czułą (hsCRP, *high-sensitivity C-reactive protein*) powyżej 10 mg/l, z wartością leukocytów powyżej $15 \times 10^9/l$, oraz chorych z ostrymi powikłaniami cukrzycy (kwasica ketonową). Ostatecznie do analizy zakwalifikowano 56 pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano powikłań związanych z zabiegiem tonsillektomii.

Przed upływem minimum roku przed operacją i minimum roku po zabiegu usunięcia migdałków podniebiennych oceniano parametry kontroli metabolicznej: HbA_{1c} , wartość ciśnienia tętniczego (BP, *blood pressure*), stężenie w surowicy cholesterolu frakcji: LDL (LDL-C, *low-density lipoprotein-cholesterol*), HDL (HDL-C, *high-density lipoprotein-cholesterol*) oraz triglicerydów, wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*), obecność powikłań mikroangiopatycznych oraz markery reakcji zapalnej: stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (hsCRP) oraz liczbę leukocytów w morfologii krwi obwodowej (WBC, *white blood cells*). Badania laboratoryjne przed zabiegiem i po tonsillektomii przeprowadzono w laboratorium przyszpitalnym standardowymi i rekomendowanymi metodami. Wartość HbA_{1c} oznaczono metodą wysokosprawnej chromatografii cieczowej (HPLC, *high-performance liquid chromatography*).

Analizę statystyczną wyników przeprowadzono za pomocą programu Statistica wersja 8.0. Za istotny statystycznie przyjęto poziom istotności $p < 0,05$. Wyniki przedstawiono jako liczebności i procenty oraz jako wartość średnią \pm odchylenie standardowe (SD, *standard deviation*). Ocenę zgodności rozkładu zmiennych z rozkładem normalnym wykonano za pomocą testu Kołmogorowa-Smirnowa z poprawką Lillieforsa. Do analizy statystycznej danych wykorzystano test T-Studenta oraz test χ^2 .

Wyniki

W ocenie odległej, po ponad roku (średnio $2,7 \pm 1,8$ roku) od tonsillektomii stwierdzono istotnie niższe wartości HbA_{1c} ($8,58 \pm 1,69\%$ vs. $7,98 \pm 1,45\%$; $p = 0,025$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic przed zabiegiem i po tonsillektomii w stężeniu LDL-C, HDL-C i triglicerydów oraz w dobowym zapotrzebowaniu na insulinę i wartościach BP. Zaobserwowano nieznaczny, aczkolwiek istotny statystycznie wzrost BMI po tonsillektomii: $24,1 \pm 4,4$ vs. $25,2 \pm 4,2$ kg/m² ($p = 0,003$). Liczba leukocytów

Tabela 1. Porównanie wybranych parametrów przed zabiegiem tonsillektomii i po zabiegu [wartość średnia \pm SD lub liczba (procent)]

Parametr	Przed tonsillektomią	Po tonsillektomii	p
N (K/M)	56 (36/20)	56 (36/20)	–
Wiek (lata)	27,2 \pm 7,7	30,7 \pm 7,9	< 0,001
Czas trwania cukrzycy	8,7 \pm 7,1	12,6 \pm 7,4	< 0,001
Zapotrzebowanie na insulinę (j./kg mc./d.)	0,52 \pm 0,20	0,53 \pm 0,19	0,78
BMI (kg/m ²)	24,1 \pm 4,4	25,2 \pm 4,2	0,003
Obwód talii (cm)	85,2 \pm 13,3	87,4 \pm 13,4	0,16
SBP (mm Hg)	118,2 \pm 11,8	118,5 \pm 9,3	0,83
DBP (mm Hg)	75,7 \pm 9,6	75,1 \pm 7,86	0,70
HbA _{1c} (%)	8,58 \pm 1,69	7,98 \pm 1,45	0,025
Pacjenci z wartością HbA _{1c} < 7% n (%)	11 (20)	18 (32)	0,01
LDL-C (mg/dl)	112,7 \pm 33,1	109,9 \pm 35,1	0,54
HDL-C (mg/dl)	58,4 \pm 16,7	61,2 \pm 17,2	0,18
TAG (mg/dl)	119,0 \pm 87,5	110,5 \pm 56,1	0,46
GFR (ml/min/1,73 m ²)	104,9 \pm 32,3	98,54 \pm 21,2	0,09
TSH (mIU/l)	2,2 \pm 1,8	2,2 \pm 1,8	0,95
hsCRP (mg/l)	2,2 \pm 2,2	1,8 \pm 1,4	0,24
WBC ($\times 10^9/l$)	6,2 \pm 1,4	6,3 \pm 1,5	0,46
Palenie tytoniu n (%)	13 (23)	15 (27)	0,75
Nadciśnienie tętnicze n (%)	11 (20)	13 (23)	0,61
Retinopatia n (%)	16 (28)	18 (32)	0,61
Cukrzycowa choroba nerek n (%)	8 (14)	10 (18)	0,61
Neuropatia n(%)	7 (12,5)	11 (20)	0,13

BMI (body mass index) — wskaźnik masy ciała; SBP (systolic blood pressure) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (diastolic blood pressure) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HbA_{1c} (glycated haemoglobin) — hemoglobina glikowana; LDL-C (low-density lipoprotein-cholesterol) — cholesterol frakcji LDL; HDL-C (high-density lipoprotein-cholesterol) — cholesterol frakcji HDL; GFR (glomerular filtration rate) — współczynnik przesączania kłębuszkowego według wzoru MDRD; TSH (thyroid stimulating hormone) — hormon tyreotropowy; hsCRP (high-sensitivity C-reactive protein) — białko C-reaktywne oznaczane metodą wysoce czułą; WBC (white blood cells) — liczba białych krwinek

i stężenie w surowicy białka C-reaktywnego (CRP, *C-reactive protein*) nie różniły się istotnie statystycznie przed tonsillektomią i po niej. Porównanie wybranych parametrów przedstawiono w tabeli 1.

Dyskusja

Związek hiperglikemii z wystąpieniem przewlekłych powikłań cukrzycy nie budzi wątpliwości. W przeprowadzonym w latach 80. XX wieku badaniu wieloośrodkowym *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) wykazano, że każda, nawet niewielka poprawa kontroli glikemii opóźnia rozwój i progresję mikroangiopatii u chorych na cukrzycę typu 1 [9].

Zarówno ostry, jaki i przewlekły stan zapalny istotnie wpływają na wartość glikemii, przyczyniając się do trudności w uzyskaniu właściwego wyrównania metabolicznego cukrzycy. W ten sposób pogarszają odległe rokowanie pacjentów z cukrzycą i zwiększają ryzyko rozwoju przewlekłych powikłań. Obecność stanu zapalnego i hiperglikemia nasilają produkcję reaktywnych form tlenu z równoczesnym osłabieniem

aktywności układów antyoksydacyjnych. Indukowany w tym stanie patologiczny stres oksydacyjny bierze udział w destrukcji śródbłonna [10]. Eliminacja ognisk zapalnych wydają się jednym z ważniejszych elementów terapii pacjentów z cukrzycą. Wierusz-Wysocka i wsp. stwierdzili, że obecność bezobjawowej bakterii, ropni okołozębowych czy przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych u osób z cukrzycą typu 1 i typu 2 wiązała się z istotnie wyższym stężeniem nadtlenu wodoru we krwi [11]. Z kolei Mealey i wsp. wykazali, że chorzy na cukrzycę z zapaleniem przyzębia mają 4-krotnie większe ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, 2-krotnie większe ryzyko zgonu z powodu choroby niedokrwiennej serca i 3-krotnie większe ryzyko cukrzycowej choroby nerek [12].

Przewlekłe zapalenie tkanki chłonnej gardła należy do najczęstszych stanów zapalnych w praktyce lekarskiej [13], również w grupie pacjentów z cukrzycą. Wyniki badań własnych potwierdzają celowość usuwania ogniska przewlekłego stanu zapalnego jako czynnika utrudniającego osiągnięcie przyjętych glikemicznych

celów terapeutycznych. Pacjenci poddani tonsillektomii w obserwacji krótkoterminowej (trzytygodniowej i trzymiesięcznej) [7, 8] osiągnęli istotną statystycznie redukcję wartości HbA_{1c} . W niniejszej pracy wykazano, że w ocenie długoterminowej po średnio 2 latach od tonsillektomii utrzymywana była lepsza kontrola glikemii. U 32% badanych usunięcie zmienionych ropnie migdałków pozwoliło osiągnąć ogólny cel glikemiczny wyrażony wartością $HbA_{1c} < 7\%$.

Rydzewski i wsp. wykazali istotne obniżenie stężenia w surowicy CRP po zabiegu tonsillektomii u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy [14]. W badaniach własnych u chorych na cukrzycę typu 1 nie odnotowano wpływu usunięcia zmienionych zapalnie migdałków na wartości CRP i WBC. Ten zaskakujący wynik tłumaczyć można faktem, że z badania wykluczono pacjentów z ostrym stanem zapalnym i wartością $hsCRP > 10$ mg/l. Ponadto u większości pacjentów przed zabiegiem tonsillektomii stężenie CRP w surowicy nie przekraczało wartości referencyjnych. Wyniki wielu badań wskazują na wyjściowo podwyższony poziom CRP u pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i 2 w porównaniu z osobami zdrowymi [15, 16]. Wyjaśnienie tego zjawiska jest wielowątkowe. Może mieć to związek z aktywnością tkanki tłuszczowej, zwłaszcza brzusznej, gdyż adipocyty są istotnym miejscem syntezy czynnika syntezy nowotworu alfa (TNF-alfa, *tumor necrosis factor alpha*) i interleukiny 6 (IL-6), która z kolei stymuluje produkcję CRP w wątrobie [17]. Istotną rolę odgrywa również zmniejszona produkcja adiponektyny i zwiększony poziom leptyny [18, 19]. Wiele doniesień wskazuje na podwyższony poziom CRP u pacjentów z cukrzycą typu 1 i prawidłowym BMI [16]. Czynnikiem sprawczym wydaje się hiperglikemia, która poprzez końcowe produkty glikacji białek, stres oksydacyjny czy też zaburzenia w regulacji wydzielania cytokin, indukuje subkliniczny przewlekły stan zapalny (*low-grade inflammation*) [2].

Zatem w grupie pacjentów z cukrzycą zmiany w zakresie CRP związane z likwidacją ognisk zapalnych mogą nie być tak zauważalne jak u osób bez cukrzycy.

Obecność przewlekłego ogniska zapalnego u osób z cukrzycą wpisuje się w mechanizmy „błędnego koła” przyczynowo-skutkowego. Poprawa kontroli glikemii u osób z cukrzycą typu 1 po eliminacji przewlekłego zapalenia migdałków podniebiennych stanowi mocny argument promujący tonsillektomię w uzasadnionych przypadkach. Korzyści bowiem wydają się przewyższać obawy lekarzy związane z zabiegami operacyjnymi u osób z cukrzycą i możliwością wystąpienia powikłań krwotocznych, zwiększonego ryzyka rozwoju zakażeń i upośledzonego gojenia ran.

W ocenianej grupie u żadnego z pacjentów nie stwierdzono powikłań związanych z zabiegiem tonsillektomii.

Autorzy pracy zdają sobie sprawę z wad analizy retrospektywnej i braku grupy kontrolnej, które limitują wartość uzyskanych wyników. Eliminacja utajonych ognisk zakażenia w ośrodku poznańskim jest postępowaniem rutynowym od czasu przeprowadzonych i opublikowanych na początku lat 90. XX wieku badań uzasadniających takie postępowanie. Z tego powodu dobranie grupy kontrolnej w ocenie retrospektywnej natrafiło na obiektywne trudności. Pomimo to autorzy uważają, że przeprowadzona analiza odległych wpływów tonsillektomii, eliminującej przewlekłe ognisko zapalne, jest klinicznie przydatna i potwierdza celowość takiej procedury.

Wnioski

U osób z cukrzycą typu 1 i obecnością przewlekłego ropnego zapalenia migdałków podniebiennych zabieg tonsillektomii wywiera korzystny wpływ na parametry kontroli glikemii. Uzyskane wyniki uzasadniają zalecenia dotyczące eliminacji ognisk zapalnych u osób z cukrzycą.

Oświadczenie o konflikcie interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. Diabetol. Klin. 2013; 2 (supl. A): A1–A70.
2. Zozulińska D., Wierusz-Wysocka B. Hyperglycaemia and inflammation are culprits of late complications. Arch. Med. Sci. 2005; 1: 115–118.
3. King G.L. The role of inflammatory cytokines in diabetes and its complications. J. Clin. Periodontol. 2008; 79: 1527–1534.
4. Navarro J.F., Mora C. Role of inflammation in diabetic complications. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 20: 2601–2604.
5. Lin J., Glynn R.J., Rifai N. i wsp. Inflammation and progressive nephropathy in type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 2008; 31: 2338–2343.
6. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes 2005; 54: 1615–1625.
7. Obrębowski A., Zozulińska D., Majchrzak A., Wierusz-Wysocka B. Wpływ przewlekłych ognisk zapalnych na kontrolę metaboliczną u chorych z typem 1 cukrzycy. Otolaryngol. Pol. 1997; 51 (supl. 24): 395–397.
8. Wysocka B.W., Zozulińska D., Obrębowski A., Majchrzak A. Eliminacja przewlekłych ognisk zapalnych u chorych z typem 1 cukrzycy poprawia kontrolę metaboliczną. Diabetol. Pol. 1997; 4: 46.
9. The Diabetes Control and Complications Trial. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1993; 329: 977–986.
10. Oever I., Raterman H.G., Nurmohamed M.T., Simsek S. Endothelial dysfunction, inflammation, and apoptosis in diabetes mellitus. Mediators Inflamm. 2010; article ID 792393.
11. Wierusz-Wysocka B., Wysocki H., Byks H., Zozulińska D., Wykretowicz A., Kaźmierczak M. Metabolic control quality and free radical activity in diabetic patients. Diabetes Res. Clin. Pract. 1995; 27: 193–197.

12. Mealey B.L., Rose L.F. Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2008; 15: 135–141.
13. Michalak J., Przewlekłe zapalenie migdałków podniebiennych. *Przew. Lek.* 2006; 8: 28–29.
14. Rydzewski B., Musialik R. Influence of tonsillectomy in adults on the concentration and glycosylation profile of acute phase proteins. *Otolaryngol. Pol.* 2003; 57: 369–376.
15. Gomes M.B., Piccirillo L.J., Nogueira V.G., Matos H.J. Acute-phase proteins among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2003; 29: 405–411.
16. Zaciragic A., Mulabegovic N., Huskic J. i wsp. Increased serum C-reactive protein concentration is associated with body mass index but not with glycated haemoglobin in patients with type 1 diabetes mellitus with body mass index within normal range. *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2011; 11: 249.
17. Bulló M., García-Lorda P., Megias I., Salas-Salvadó J. Systemic inflammation, adipose tissue tumor necrosis factor, and leptin expression. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 11: 525–531.
18. Bogdański P., Chyrek R., Pupek-Musialik D., Jabłeczka A. Ocena stężeń wybranych białek ostrej fazy u chorych na zespół metaboliczny. *Pol. Merk. Lek.* 2006; 121: 12–14.
19. Kern P., Ranganathan S., Li C. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *Am. J. Physiol.* 2001; 280: 745–751.